

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-511965

(43) 公表日 平成10年(1998)11月17日

(51) Int.Cl.⁹

識別記号

F I

A 6 1 K 38/27

A E F

A 6 1 K 37/36

A E F

9/08

9/08

E

9/19

37/02

38/00

9/14

E

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平8-521381
 (86) (22) 出願日 平成8年(1996)1月11日
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)7月11日
 (86) 国際出願番号 P C T / D K 9 6 / 0 0 0 1 8
 (87) 国際公開番号 W O 9 6 / 2 1 4 6 1
 (87) 国際公開日 平成8年(1996)7月18日
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 3 7 2 , 6 3 5
 (32) 優先日 1995年1月13日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ
 ブ
 デンマーク国, デーコー-2880 バグスバ
 エルト ノボ アレ
 (72) 発明者 クリステンセン, ソルキルド
 デンマーク国, デーコー-3450 アーロエ
 ド, ペリスベイ 55
 (72) 発明者 バルシュミット, ベール
 デンマーク国, デーコー-3060 エスベル
 ガエルド, ティッペループ アレ 20
 (74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 成長ホルモン及びLeu-His-Leuを含む安定化医薬製剤

(57) 【要約】

成長ホルモン及び、添加物又は緩衝物質としてLeu-His-Leuを含む医薬製剤は、脱アミド化、酸化及びペプチド結合の切断に対する極めて高い安定性を示す。その製品の安定性は、周囲の温度における凍結乾燥状態又は溶解もしくは再溶解された製剤の形態における保存及び輸送を許容する。

【特許請求の範囲】

1. 成長ホルモン及びLeu -His -Leu を含む医薬製剤。
2. Leu -His -Leu を含む成長ホルモンの緩衝水溶液の形態における担体を更に含む請求項1に記載の医薬製剤。
3. pHが約2～約8の間の値に調節されることを特徴とする請求項1又は2に記載の医薬製剤。
4. Leu -His -Leu の濃度が約100mMまでであることを特徴とする先の請求項のいずれかに記載の医薬製剤。
5. 塩及びサッカリドを更に含む先の請求項のいずれかに記載の医薬製剤。
6. 前記成長ホルモンがhGHであることを特徴とする先の請求項のいずれかに記載の医薬製剤。
7. Leu -His -Leu を含む溶液に成長ホルモンを加えることを含む請求項1に記載の医薬製剤を調製する方法。
8. 前記製剤を安定化させるために効果的な量のLeu -His -Leu を加えることを含む成長ホルモンの製剤を安定化するための方法。
9. Leu -His -Leu を含む溶液が脱イオン水中にLeu -His -Leu を溶解することにより得られることを特徴とする請求項7又は8に記載の方法。
10. Leu -His -Leu を含む溶液がベンジルアルコールも含むことを特徴とする先の請求項のいずれかに記載の方法。
11. 前記製剤のpH値を約2～約8に調節することを更に含むことを特徴とする先の請求項のいずれかに記載の方法。
12. 塩を加えることを更に含む先の請求項のいずれかに記載の方法。
13. 賦形剤を加えることを更に含む先の請求項のいずれかに記載の方法。
14. 成長ホルモン及びLeu -His -Leu を含む溶液を容器内に充填するステップと、該溶液を凍結乾燥させるステップと、を更に含む先の請求項のいずれかに記載の方法。
15. 成長ホルモンの安定化製剤の製剤化のためのLeu -His -Leu の使用。
16. 成長ホルモンにより影響を受け得る被検体における障害を治療するための

方法であつて、前記障害を治療するのに効果的な量の請求項1～6のいずれけかに記載の医薬製剤で前記被検体を処置することを含むことを特徴とする方法。

17. 本明細書に開示されるいずれかの新規な特徴又は特徴の組合せ。

【発明の詳細な説明】

成長ホルモン及びLeu-His-Leuを含む安定化医薬製剤

発明の分野

本発明は、成長ホルモンを含む安定化医薬製剤、該製剤を作る方法、並びに成長ホルモンの製剤を安定化させるためのLeu-His-Leuの使用に関する。

発明の背景

ヒト及び一般的な家畜からの成長ホルモンは、下垂体の前葉から合成され、分泌される約191 アミノ酸からなる。

成長ホルモンは、体の成長の調節ばかりでなく蛋白質、炭水化物及び脂質の代謝の調節にも関連する。成長ホルモンの主な効果は成長を促進することである。

成長ホルモンにより影響を受ける器官系は、骨、結合組織、筋肉、並びに肝臓、腸、及び腎臓のような内臓を含む。

成長ホルモン遺伝子の組換え技術及びクローニングの発達が例えば工業スケールにおけるヒト成長ホルモン(hGH)及びMet-hGHの生産を可能にするまで、ヒト成長ホルモンは、ヒトの死体の下垂体からの抽出により得られうるのみであった。成長ホルモンは、とりわけ、(成長ホルモン欠損、通常の短い身長及びターナー症候群のための)短い身長、成人の成長ホルモン欠損、不妊症、火傷の治療、創傷治癒、ジストロフィー骨の癒合、骨粗しょう症、散在性の胃の出血、及び偽関節の治療が提案されているが、成長ホルモンの極めて限定された供給は、小児症の治療のための小児期及び思春期の縦への成長促進への使用に制限される。

更に、成長ホルモンは、家畜の成長の速度を増加させ、ヒトの消費のために殺されるべき動物の脂肪の比率を減少させることが提唱されている。

成長ホルモンの医薬製剤は不安定な傾向がある。脱アミド又はスルホキシド化された産物のようなデグラデーション産物並びにダイマー又はポリマー形態が、特に成長ホルモンの溶液において生成される。

hGHの支配的なデグラデーション反応は、(1)直接の加水分解により、又は環式スクシニミド中間体を通して種々の量のL-aspartyl-hGH, L-isovaleryl-aspartyl-hGH, D-aspartyl-hGH、及びD-isovaleryl-aspartyl-hGH(引用文献1~3)、及び(2

）位置14及び125 におけるメチオニン残基の酸化（引用文献4～9）を形成する。凍結乾燥状態及び溶液中におけるhGH の主なデグラデーション産物は脱アミド化hGH である。

脱アミド化は特に位置149、少しだけ位置152 及び99におけるAsn において、おこる。

hGH は、特に溶液中で、位置14及び125 においてむしろ容易に酸化される（4～8）。

スルホキシドを形成する溶液中でのhGH の酸化は通常、製剤中に溶かされた酸素のためである。蒸留水中の酸素の溶解度は約 $200 \mu\text{M}$ である（9）。 4 IU/ml を含む製剤中のhGH の濃度は 60 nM hGHに相当する 1.3 mg/ml であるので、酸素は、通常の保存条件において、hGH の酸化のための化学量論的量の約3000倍超存在するだろう。製剤をタッピング及びパッキングする前に緩衝液を脱気することによりこの問題を解決しようとする試みは可能でない。

現在、これらのhGH の脱アミド形態及び酸化形態は毒性もしくは変化された生物活性又はレセプター結合特性を有すると信じられて

いないが、スルホキシドのコンホメーション安定性がネイティブhGH に比べて削減される効果があることが示されている。

hGH を含む安定な溶解された製剤の開発のため、脱アミド化の比率及びスルホキシドの形成並びに反応を調節するための手段を知ることが重要である。

デグラデーションの速度はhGH 製剤における温度、pH及び種々の添加物又は佐剤による。

不安定さのため、成長ホルモンは、現在デグラデーションを最小にするために、使用のために再構成されるまで凍結乾燥され、 4°C における凍結乾燥形態において保存される。

hGH を含む凍結乾燥された医薬製剤は、現在、患者により再構成され、次にいくらかのデグラデーションがおこるであろう 4°C での14日までの期間、使用の間、溶液として保存される。

更に、凍結乾燥された成長ホルモンの再構成の過程は、患者に困難を与える傾

向がある。

これにより、使用の前に可能な限り遅く成長ホルモンを再構成し、凍結乾燥状態で製剤を保存及び輸送することが現在好ましい。製造元からの薬局へのつながりは、2年までの長い貯蔵寿命を許容する。例えば4℃の調節された低い温度において製剤を取り扱う傾向がある。

しかしながら、自己投薬のための貯蔵システムの広範囲の使用及び使用の広範囲の分野は、“十分に”冷却することが常に利用できるとは限らない条件下で末端使用者のために、十分に長い時間、安定である製剤を要求する。

好ましくは、製剤は、約1ヶ月間、更に薬包を用いる意図された期間、貯蔵装置内に再構成された状態で1ヶ月間、凍結乾燥された状態で末端使用者が利用するのに安定であるべきである。

これにより、一定の期間、更に溶液中での比較的高温での使用の期間、比較的高温で凍結乾燥された状態で安定である成長ホルモンのより安定な製剤への必要性がある。このような安定化は、最適な保存が先に示されるように利用し得ない治療されるべき個人の家へ、病院から成長ホルモンの投与を移す場合に極めて重要である。

更に、成長ホルモンの投与のパターンの貯蔵装置の使用への移行は、患者により行われるべき取扱いを容易にするため、成長ホルモンを含む安定に溶かされた製剤を要求する。成長ホルモンを含む安定に溶かされた製剤は、後に製剤の再構成を避けた患者により用いられる貯蔵装置内に適合する薬包の形態で直ちに用いられるよう製造され得、従って、凍結乾燥された製剤、再構成のための適切なビヒクル、並びに製剤の滅菌再構成のための必要な技術及び滅菌装置を有する必要がないであろう。

安全性の理由のため、製剤を用いる直前に、凍結乾燥製剤の再構成を避けることも要求されよう。

更に、成長ホルモン製剤の生産において凍結乾燥ステップを避けることも有利であろう。凍結乾燥は時間を浪費し、コストのかかる工程であり、しばしば凍結乾燥機の限られた能力のため生産の“ボトルネック”である。

これにより、貯蔵の間、及び1ヶ月までの使用の期間、溶解されたhGH 製剤が安定であることを許容するために、デグラデーション過程の速度を減少させる必要がある。

hGH を安定化する以前の試みはダイマーの形成を防ぐことに十分に成功していない。ダイマー形成に関連する問題は、例えばBecker, G. W. Biotechnology and Applied Biochemistry 9, 478 (1987) に記載される。

国際特許公報W089/09614及びオーストラリア特許出願第30771/89

号は、ヒト成長ホルモン、グリシン及びマンニトールを含む安定な医薬製剤を開示する。このような製剤は、通常の処理及び凍結乾燥状態における保存の間並びに再構成後の使用の期間、改良された安定性を示す。

公開されたヨーロッパ特許出願第 303 746は、動物の成長ホルモンが、不溶物の形成を減少させ、水性環境中の可溶活性を保護するために、種々の安定剤で安定化され得ることを開示する。このような安定剤は、特定のポリオール、アミノ酸、生理的pHにおいて荷電した側鎖を有するアミノ酸のポリマー、及びコリン塩を含む。ポリオールは、非還元性糖、糖アルコール、糖酸、ペンタエリトリトール、ラクトース、水溶性デキストラン及びFicollからなる群から選択され；アミノ酸は、グリシン、サルコシン、リシンもしくはその塩、セリン、アルギニンもしくはその塩、ベタイン、N, N, -ジメチルーグリシン、アスパラギン酸もしくはその塩、グルタミン酸もしくはその塩からなる群から選択され；生理的pHにおいて荷電した側鎖を有するアミノ酸のポリマーは、ポリリシン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、ポリアルギニン、ポリヒスチジン、ポリオルニチン及びそれらの塩から選択され得；そしてコリン誘導体は、塩化コリン、クエン酸二水素コリン、重酒石酸コリン、重炭酸コリン、クエン酸三コリン、アスコルビン酸コリン、ホウ酸コリン、グルコン酸コリン、リン酸コリン、硫酸二コリン及びムチン酸二コリンからなる群から選択される。

米国特許明細書第 4,917,685号は、EP303746に言及されるのと同じ安定剤を用いて安定化された成長ホルモンを含む移植されるようデザインされたデリバリー製剤を開示する。

公開されたヨーロッパ特許出願第 374, 120号は、hGH 及び3つの水酸基を有するポリオールを含む安定化製剤を開示する。グリセロ

ール及びトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンが言及される。更に、ポリオールと一緒に緩衝液としてのヒスチジンヒドロクロライドの存在が開示される。

国際特許公報W093/12811は、アスパラギンを含む凍結乾燥粉体又は水溶液の形態における成長ホルモンの安定化製剤を開示する。

国際特許公報W093/12812は、ヒスチジンを含む凍結乾燥粉体又は水溶液の形態における成長ホルモンの安定化製剤を開示する。この製剤において、脱アミド化は、リン酸緩衝液を含む成長ホルモンの対応する製剤と比較して25～30%、削減される。

国際特許公報W093/19776は、リン酸緩衝液を含む製剤より安定である緩衝物質としてクエン酸塩を含む成長ホルモンを含む蛋白質製剤を開示する。その製剤は、グリシン及びアラニンのようなアミノ酸及び／又はマンニトールもしくは他の糖アルコール及び／又はグリセロール及び／又は他の炭水化物を含み得、任意にベンジルアルコールのような防腐剤も含み得る。

国際特許公報W094/03198は、ヒト成長ホルモン、緩衝液、非イオン性界面活性剤、及び任意に、中性塩、マンニトール、又は防腐剤を含む安定な水性製剤を開示する。

発明の簡単な記載

驚くことに、添加物としてLeu -His -Leu を含むヒト成長ホルモンの製剤が脱アミド化に対する極めて高い安定性を示すことが見いだされた。その製品の安定性は、凍結乾燥状態、又は溶解もしくは再溶解された製剤の形態において保存及び輸送するのを許容する。

本発明の医薬製剤は、いずれかの適切な方法で、例えば非経口もしくは経口投与又は粘膜への投与により、例えば鼻への投与により

、投与するために製剤化され得る。本医薬製剤は、バイアルもしくは薬包又は予め充填されたシリンジもしくは貯蔵装置のようないずれかの他の適切な容器内に

含まれる投与量の形態で存在し得る。

これにより、本発明の製剤は、注入のための蒸留水もしくは水のような慣用的ビヒクルを用いて後に再構成されるべき凍結乾燥粉体の形態、又は成長ホルモンを含む溶液の形態であり得る。このようなビヒクルはm-クレゾール及びベンジルアルコールのような慣用的防腐剤を含み得る。

本発明の好ましい実施形態は、Leu -His -Leu を含み、そして更に成長ホルモンの緩衝水溶液の形態における担体を含むヒト成長ホルモンの医薬製剤の形態である。このような製剤は直ちに用いられる形態であり、いずれの大きなデグラデーションもなく水溶液として保存され、輸送され得る。

成長ホルモンの溶液において用いられるべき緩衝液は、例えばヒスチジン、クエン酸、酒石酸又はリン酸緩衝液であり得る。

安定性の理由のため、溶液のpHは、好ましくは約2～約8の間、更に好ましくは5～7、特に6.8のpHの値に調節される。

安定性の効果を得るために、Leu -His -Leu は好ましくは、100mMまでの量、更に好ましくは約1～10mM、特に好ましくは2～6mM、最も好ましくは約3～5mMの量で加えられる。

本発明の医薬製剤は、張度を調節するための塩及び任意のその処理、例えば、凍結乾燥並びに使用前に製剤を再構成する場合の凍結乾燥製剤の迅速かつ完全な溶解を容易にするための賦形剤を更に含み得る。

賦形剤は、ラクトース、トレハロース、及びスクロースのようなジサッカリド、ソルビトールもしくはマンニトールのような糖アル

コール、Dextran® 40, Dextran® 70もしくはDextran® 75のよう

及びFicoll®

なDextran®製品として市販されるポリマーのようなポリサッカリド並びにポリエチレングリコールもしくはポリビニルアルコールのような多価アルコール、又はこれらの2以上の組合せから選択され得る。

更なる態様において、本発明は、成長ホルモン及びLeu -His -Leu を含む医薬製剤を調製する方法であつて、ベンジルアルコールを任意に含む脱イオン水中にLeu -His -Leu を溶解し、前記成長ホルモンを加え、そして任意にpHを約2

～約8に調節することにより、Leu-His-Leuを含む溶液に前記成長ホルモンを溶解することを特徴とする方法に関する。

そのpHは、成長ホルモンに逆効果を与えない酸、好ましくは生理的に許容される酸、例えば塩酸、硫酸もしくは硝酸のような無機酸又は酢酸のような有機酸を加えることにより調節され得る。

本発明の方法の実施形態において、任意に塩及び賦形剤が添加され、その後その溶液が容器内に充填され、凍結乾燥される。

本発明の更に他の態様は、成長ホルモンの安定化製剤の製剤化のためのLeu-His-Leuの使用に関する。

本文脈において、“成長ホルモン”は、トリ、ウシ、ウマ、ヒト、ヒツジ、ブタ、サケ、マス又はマグロ成長ホルモンのようないずれかの源からの成長ホルモン、好ましくはウシ、ヒト又はブタ成長ホルモンであり得、ヒト成長ホルモンが最も好ましい。本発明により用いられる成長ホルモンは、例えば慣用的方法で下垂体を抽出することにより、天然の源から単離されたネイティブ成長ホルモン、又は例えばBiotech and Bioeng. 36, 1～11 (1990) においてE. B. Jensen及びS. Carlsenに記載されるような、組換え技術により産生される成長ホルモンであり得る。“成長ホルモン”は、1以上のアミノ酸残基が欠失された端を切り取られた形態の成長ホルモン

；その置換が抗原性もしくは作用の削減のようないずれの逆効果も有しない限り、ネイティブ分子中の1以上のアミノ酸が他のアミノ酸残基、好ましくは天然のアミノ酸残基により置換されたそのアナログ；例えばMet-hGHのようなNもしくはC末端伸長部を有するその誘導体でもあり得る。好ましい成長ホルモンはhGHである。

成長ホルモンの“投与量”という言葉は、投与管理において治療効果を提供する量をいう。その製剤は、直ちに用いる製剤に基づいて計算して、少くとも約0.1 mg/ml、好ましくは約10mg/ml超、好ましくは約1 mg/ml～約40mg/ml、更に好ましくは約1 mg/ml～約25mg/ml、例えば1 mg/ml～約5 mg/mlのhGHの量を含むよう調製される。下垂体不全小人症を患うヒトへの投与におけるこれらの組成

物の使用のため、例えばこれらの製剤は、意図された治療のための現在予期された管理に対応して、約0.1mg/ml～約10mg/mlを含む。その濃度範囲は本発明に重大ではなく、投与を監督する医師により種々であり得る。

本発明により用いられるべきLeu-His-Leu は好ましくは、天然の α アミノ酸残基を含む。アミノ酸は1又はdのアミノ酸又はそれらの混合物であり得る。

本文脈において、“高安定性”は、その製剤がリン酸緩衝液を含む慣用的製剤より安定であり、好ましくはW093/12812に開示されるようなリン酸緩衝液と比較して約20%だけhGHの脱アミド化が削減される安定剤としてヒスチジンを含む対応する製剤と同程度である場合に得られる。

本発明の方法に用いられる溶媒は、水、エチル、n-プロピルもしくはイソプロピル、ブチルアルコールのようなアルコール、又はそれらの混合物であり得る。その溶媒はm-クレゾール又はベンジルアルコールのような防腐剤を含み得る。

発明の詳細な記載

本発明は、本発明を詳説する以下の実施例により詳細に説明される。それらは、添付の請求の範囲により規定される本発明の範囲を限定するものとして考慮されるべきでない。

実験部

実施例

脱アミド化の削減

脱アミド化の比率を、pH6.8におけるヒスチジンと比較して、5mMのLeu-His-Leuの存在下でpH6.8において4mg/mlのhGHを含むhGH製剤について、37°Cにおいて検査した。

hGH製剤を、Leu-His-Leu又はヒスチジンの10mM溶液2ml中に8mgのhGHを溶解することにより調製した。これにより、2mlの3.0%ベンジルアルコールを加えて、4mg/mlのhGH、5mMのLeu-His-Leu又はヒスチジン、1.5%のベンジルアルコール、pH6.8 (HCl又はNaOHを加えて調整)の最終製剤を供した。

次の表に示されるhGH製剤を7日間、37°Cで保存し、IE-HPLCにより脱アミド

化hGH の含有量について分析した。その結果は次の表に示す。

表

製 剤	開始pH／終了 pH／脱アミド (%)	脱アミド化hGH の正確な含有量*	His と比較した 脱アミドhGH の 含有量
Leu-His-Leu	6.8/6.7/13.0	13.5	93
ヒスチジン	6.8/6.8/14.5	14.5	100

* 6.8 から 0.1pH単位偏差当り 1 %補正した。

脱アミド開始材料中の脱アミド化hGH の含有量は 2.0%であった。

先の表から、hGH の脱アミド化は、少くともヒスチジンの添加により得られるのと同じレベルまで、Leu -His -Leu の添加により削減されることが明らかである（リン酸緩衝液と比較して25～30%、先のW093/12812と比較）。

先の結果は、脱アミド化の速度が、100mMまで、好ましくは1～10mM、更に好ましくは2～6mM、そして最も好ましくは約3～5mMの低濃度でLeu -His -Leu を加えることにより、かなり大きな程度まで削減されることを示す。これにより脱アミド化の速度は、リン酸緩衝液をLeu -His -Leu と置換することにより30%超、削減され得る。

防腐剤としてのベンジルアルコールの使用は、脱アミド化の速度に影響を与えないようである。

引用文献

- 1) Y. -C. J. Wang及びM. A. Hanson. Parenteral Formulations of Proteins and Peptides : Stability and Stabilizers. J. Parenteral Science and Technology 42 (Suppl.) (1988) 53-525。
- 2) M. C. Manning, K. Patel, R. T. Borchardt. Stability of Protein Pharmaceuticals. Pharmaceutical Research 6 (11) (1989) 903-918。
- 3) B. A. Johnson, J. M. Shirakawa, W. S. Hancock, M. W. Spellman, L. J. Basa 及びD. W. Asward. J. Biol. Chem. 264, 1462-71 (1989)。
- 4) L. C. Teh ら、J. Biol. Chem., 262, 785-794 (1987)。
- 5) G. W. Beckerら、Biotech. Appl. Biochem., 10, 326-337 (1988)。
- 6) R. A. Houghtenら、Arch. Biochem. Biophys., 178, 350-355 (1977)。
- 7) R. M. Rigginら、Anal. Biochem., 167, 199-209 (1987)。
- 8) P. Gellerfors ら、Acta Paediatr. Scand (suppl), 370, 93-100 (1990)。
- 9) M. J. Kaufman, Pharm. Res., 7 (3) 289-292 (1990)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 96/00018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC6: A61K 38/27, A61K 38/06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC6: A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI,CA,MEDLINE, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9312812 A1 (NOVO NORDISK A/S), 8 July 1993 (08.07.93), page 15, line 16 - line 23 --	1-15
A	WO 9118621 A1 (GENENTECH, INC.), 12 December 1991 (12.12.91), page 10, line 20 - line 28 --	1-15
A	US 4816568 A (EDWIN J. HAMILTON, JR. ET AL), 28 March 1989 (28.03.89) --	1-15
A	WO 9312811 A1 (NOVO NORDISK A/S), 8 July 1993 (08.07.93) -----	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 April 1996		29-04-1996
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 96/00018

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See PCT Rule 39.1.(iv).: Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2. ☒ Claims Nos.: 17
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
The claim does not define the matter for which protection is sought.
It is not clear and concise, see Art 6.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/04/96

International application No.

PCT/DK 96/00018

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A1- 9312812	08/07/93	AU-A- 3344693	28/07/93
		BG-A- 98806	28/02/95
		CA-A- 2125855	08/07/93
		CN-A- 1096222	14/12/94
		CZ-A- 9401507	18/01/95
		EP-A- 0618807	12/10/94
		FI-A,D- 942906	17/06/94
		HU-A- 69402	28/09/95
		HU-D- 9401832	00/00/00
		JP-T- 7502516	16/03/95
		NO-A,D- 942300	19/08/94
		NZ-A- 246556	26/03/96
		SK-A- 75494	08/03/95
		ZA-A- 9209825	23/06/93
WO-A1- 9118621	12/12/91	EP-A,A- 0536226	14/04/93
		US-A- 5126324	30/06/92
		US-A- 5374620	20/12/94
US-A- 4816568	28/03/89	NONE	
WO-A1- 9312811	08/07/93	AU-B- 664416	16/11/95
		AU-A- 3344593	28/07/93
		CA-A- 2125856	08/07/93
		CZ-A- 9401458	15/12/94
		EP-A- 0618806	12/10/94
		FI-A,D- 942905	17/06/94
		HU-A- 69682	28/09/95
		HU-D- 9401831	00/00/00
		JP-T- 7502515	16/03/95
		NO-A,D- 942299	17/06/94
		NZ-A- 246555	26/03/96
		SK-A- 73794	08/03/95

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AZ, BY, KZ, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN

- (72)発明者 セレンセン, ハンス ホルメガルド
デンマーク国, デーコー-2830 ビイル,
ヨーチム レノースベイ 21
- (72)発明者 オールセン, オーレ ビルステッド
デンマーク国, デーコー-2700 ブローエ
ンショイ, ベッケスコッペイ 38
- (72)発明者 ティム, ラルス
デンマーク国, デーコー-2820 ゲントフ
ト, スキフトベイ 22